

**PROPOSITION DE STAGE**  
**Année Universitaire 2017/2018**

A envoyer à Mme Pr Camproux

[anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)



**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Yves Mechulam**

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité :

**Ecole Polytechnique/CNRS UMR7654**

Adresse précise du Laboratoire :

**Laboratoire de Biochimie**

**Ecole Polytechnique**

**91128 Palaiseau cedex**

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Thomas Simonson

E-mail : [thomas.simonson@polytechnique.edu](mailto:thomas.simonson@polytechnique.edu)

---

**Nom du Responsable du stage : Thomas Gaillard**

Téléphone : 0169334862

Fax : 0169334909

E-mail : [thomas.gaillard@polytechnique.edu](mailto:thomas.gaillard@polytechnique.edu)

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : Paris-Saclay

Spécialité du stage : Recherche ☒

Professionnel ☐

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

interaction protéine-peptide, design de peptides, mécanique moléculaire, solvant implicite

---

**Titre du stage :**

**Prédiction de ligands peptidiques de domaines PDZ par design computationnel de protéines.**

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui

**Description du sujet (quelques lignes):**

Le laboratoire travaille depuis plusieurs années sur le design computationnel de protéines. Nous développons notre propre logiciel appelé Proteus. La méthode employée se fonde sur un modèle atomique de la structure de la protéine et sur une fonction d'énergie de mécanique moléculaire. Un élément important est le traitement du solvant, représenté comme un continuum diélectrique à l'aide d'un terme de Born généralisé, complété par des termes non-polaires. L'implémentation s'appuie en partie sur le logiciel de modélisation moléculaire XPLOR. Proteus a déjà été appliqué à de nombreux problèmes comprenant la prédiction de chaînes latérales, de mutants de stabilité, de pKa, le design de séquences entières de protéines, la reconnaissance de pli, ou l'ingénierie de site actif.

Les domaines PDZ forment une famille omniprésente de domaines de reconnaissance de protéines. Ils reconnaissent en général les six acides aminés C-terminaux d'une protéine partenaire. Ils sont impliqués dans la signalisation cellulaire et dans diverses pathologies. Prédire la possibilité pour un peptide de se lier à un domaine PDZ et concevoir des inhibiteurs sélectifs de domaines PDZ présente donc un grand intérêt thérapeutique, en particulier dans la lutte contre le cancer.

Dans un premier temps, le stagiaire évaluera et optimisera différentes approches appliquées à la prédiction d'affinités PDZ-peptide. Puis, en utilisant notre procédure de design computationnel de protéines, la séquence de ligands peptidiques pour plusieurs domaines PDZ sera optimisée. Les prédictions seront comparées aux séquences et affinités expérimentales. Le stagiaire pourra également être amené à contribuer aux développements méthodologiques.

sélection de publications :

\* The Inverse Protein Folding Problem: Protein Design and Structure Prediction in the Genomic Era.  
M. Schmidt am Busch, A. Lopes, D. Mignon, T. Gaillard, T. Simonson  
in J. Zeng, R. Zhang, H. Treutlein (Ed.), Quantum Simulations of Materials and Biological Systems.  
Springer Verlag, New York, 2012.

\* Computational Protein Design: The Proteus Software and Selected Applications.  
T. Simonson, T. Gaillard, D. Mignon, M. Schmidt am Busch, A. Lopes, N. Amara, S. Polydorides, A.  
Sedano, K. Druart, G. Archontis  
J. Comput. Chem. (2013), 34, 2472-2484.

\* Computational Design of the Tiam1 PDZ Domain and Its Ligand Binding.  
D. Mignon, N. Panel, X. Chen, E.J. Fuentes, T. Simonson  
J. Chem. Theory Comput. (2017), 13, 2271-2289.

\* Full protein sequence redesign with an MMGBSA energy function.  
T. Gaillard, T. Simonson  
J. Chem. Theory Comput. (2017), 13, 4932-4943.

\* A Simple PB/LIE Free Energy Function Accurately Predicts the Peptide Binding Specificity of the  
Tiam1 PDZ Domain.  
N. Panel, Y.J. Sun, E.J. Fuentes, T. Simonson  
Front. Mol. Biosci. (2017), 4, 65.

---

Retour par e-mail : [anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)